

**Válaszok Prof. Dr. Demeter Judit opponensi véleményére**

Mindenek előtt nagyon köszönöm, hogy a Professzor Asszony elvállalta munkám bírálatát és nagy alaposággal, gondolatébresztő elemzéssel értékelte azt.

Külön köszönöm a biztató szavait, elismerését. Kiemelte a dolgozat klinikai jelentőségét és fontosságát.

Kérdéseire, megjegyzéseire a következő válaszokat adom.

1. A 10. oldalon szereplő megállapítás „Magyarországon a T-sejtes betegségek túlélése még szignifikánsan kissé rosszabb, mint a B-sejteseké”. Kérdésem, hogy melyek az utolsó évek, amelyre vonatkozólag megállapítását statisztikai adatokkal alá lehet támasztani.

Válasz:

Nemzetközileg is ismert, hogy a T-sejtes ALL túlélése kissé rosszabb, mint a klasszikus pre-B-sejtesé. A legjobb amerikai és európai központokban általában a különbség kicsi, 3-4 % és nem szignifikáns (Mörücke A et al: Blood, 2016, 127:2101-2112). Ugyanakkor pl. Japánban igen egyértelmű és statisztikailag szignifikáns különbséget találtak a pre-B és a T ALL-s gyermekek között (91 % vs. 71 %, $P < 0,001$) (Takahashi H et al, Treatment outcome of children with acute lymphoblastic leukemia: the Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG) Study L04-16. Int J Hematol, 2018 márc. 27.)

Mo-on a legutóbbi évek (2002-2017) adatai alapján a különbség 8-10 % volt, a T-sejtes folyamatok rosszabb EFS és OS értékeivel. Az utolsó lezárt és kiértékelt protokoll alapján (ALLIC 2002) a preB-sejtes ALL magyarországi általános túlélése 82,8 % volt, míg a T-sejteseké 71,1 % ($p=0,05$) (az EFS esetén is kb. 10 % a különbség). A jelenleg még kiértékelés alatt lévő protokoll esetén (ALLIC 2009), a még nem hivatalos adatok jobb eredményeket és kisebb különbséget mutatnak az általános túlélés tekintetében (87 vs 84 %, $p=0,25$), ugyanakkor az EFS esetén meglepően nagy a különbség (81 vs 66 %, $p=0,02$). A különbségek okát egyelőre nem teljesen tudjuk,

de intenzív kutatás tárgyát képezik. Felvetődik, hogy több gyermek részesülhetne csontvelő transzplantációban ill. prednizolon helyett dexametazont lehetne adni ekvivalens dózisban a jövőben az indukcióban, mert a BFM protokollban a T-sejtes folyamatokban ez hatékonyabb volt (kicsit több toxicitás mellett).

2. Megállapítja (26. oldal), hogy a hosszabb (akár 24-48 órás infúziók a kardiotoxicitás jelentős csökkenésével járnak, míg a tumorelles hatása és a túlélés nem csökken). Kérdésem, hogy a napi klinikai gyakorlatban milyen hosszú az antracyclin infúziók ideje és ezt az ALL miatt kezelt gyermekek életkora befolyásolja-e.

Válasz:

Néhány évtizeddel ezelőtt a rövid, 30-60 perces antraciklin infúziók voltak használatosak.

A dexrazoxan alkalmazásának idején az infúziók időtartama 3 órás lett, mert ennyi ideig fejti ki biológiai hatása döntő részét a gyógyszer. A dexrazoxan gyermekgyógyászati indikációjának visszavonása után is a legtöbb protokollunkban megtartottuk a 3-4 órás infúziót. A megjelent irodalmi adatok alapján, melyek a hosszabb antraciklin infúzió kisebb kardiotoxicitásáról számoltak be, a klinikán olyan változtatást vezettünk be, hogy a nagy-rizikójú, nagy kumulatív antraciklint dózist ($>300 \text{ mg/m}^2$) kapó gyermekek esetében alkalmazzuk a 24 órás infúziókat, vállalva a hematológiai toxicitás nagyobb rizikóját a késői szívkárosodások megelőzése érdekében. Hematológiai malignitásokban egyébként is cél a csontvelőre gyakorolt citosztatikus hatás maximalizálása, hiszen a betegség alapvetően onnan ered.

Nem minden protokoll tesz különbséget a gyermekek esetében életkor szerint. Az ismert, hogy a fiatal szervezet érzékenyebben reagál az antraciklinekre, tehát elméletileg meg lehetne különböztetni egy kamasz/adolescens csoportot és egy 14 év alatti vagy akár 6 év alatti csoportot, de a legtöbb általunk alkalmazott protokoll nem tartalmaz további életkori bontást. Vannak viszont olyan protokollok, ahol 24 órás infúziót javasolnak (pl. hepatoblastoma, recidív NBL), ahol a betegek átlagos életkora alacsonyabb. Mindezekon felül, amennyiben a rendszeresen (kemoterápiás ciklusonként) végzett szívUH vizsgálatok az ejekciós frakció csökkenését mutatják, akkor vagy halasztunk a kezelésem, vagy csökkentjük az antraciklin adagot, illetve ezen esetekben is felmerül a 24 órás infúzió lehetősége. Alternatív lehetőségként a liposzómás antraciklin kezelés (pl. Daunoxome) is szóba jön (pl. rec. AML-ben). Tovább, 1 éves kor alatt speciális szabályok érvényesek a citosztatikumok, így az antraciklinek adagjának csökkentésére (féladag, 2/3 adag, $\frac{3}{4}$ adag).

Megjegyzendő továbbá, hogy a kardiotoxicitás ugyan csökken a 24 órás antraciklin infúziók mellett, de pl. a súlyos, akár életveszélyes hematológiai toxicitás viszont fokozódik. Nagyon intenzív kemoterápiás blokkok esetén (és ilyenek gyakran fordulnak

elő a gyermek hemato-onkológiában, pl. Ewing sarcoma, AML) ez is limitáló tényező lehet. Valószínűleg ennek is köszönhető, hogy a legtöbb ajánlás a kompromisszumnak tekinthető 3-4 órás infúziókat ajánlja.

A jövőben feltétlenül érdemes tovább gondolkodni ezen a kérdéses és nagyon köszönöm a kérdésfelvetést!

3. A 30. oldalon szinte általánosságnak tűnhet az a megállapítás, hogy a szteroid kezelés gastrointestinalis mellékhatásainak megelőzésére sav-csökkentő gyógyszereket és nyálkahártya bevonók adása javasolt. Kérdésem, hogy a savcsökkentő szerek közül melyik az, amit a vélhetően számos infekción és antibiotikus kezelésen átesett betegek esetében a legbiztonságosabbnak tart. Lát-e különbséget a H2 blokkolók és a proton-pumpa gátlók alkalmazásában pl. *Cl. difficile* fertőzés kialakulása ill. ennek kockázata tekintetében.

Válasz:

A savgátló kezelések alkalmazása és a fokozott gastrointestinalis infekciók, elsősorban *Clostridium difficile* fertőzések előfordulása egy intenzíven kutatott téma. A legtöbb nagy nemzetközi tanulmány a fertőzések fokozódását írja le savgátló kezelések hosszútávú alkalmazása esetén. A felnőtt adatok alapján a protonpumpa gátlók (PPI) esetében fokozottabb rizikóval kell számolni (OR 1,7-3,6), mint H2 receptor antagonisták (H2RA) esetén (OR 1,4-1,5) (Fischer L, Fischer A: Acid-Suppressive Therapy and Risk of Infections: Pros and Cons. Clin Drug Investig, 2017 (37):587-624). Ugyanakkor jelent meg olyan gyermekgyógyászati tanulmány, ahol pont fordítva, a PPI kezelések mellett kisebb volt a *Clostridium* fertőzések rizikója (Brown KE et al.: Acid-Suppressing Agents and Risk for *Clostridium difficile* Infection in Pediatric Patients. Clin Pediatr 2015 (54): 1102-06). Természetesen a *Clostridium* és egyéb fertőzések kialakulására elsősorban a hosszú antibiotikus kezelések lesznek hatással. Másrészt a leukémiás gyermekek hosszan, nagy adagú szteroid kezeléseket kapnak (sokszor egyéb nem szteroid gyulladásgátlóval, lázcsillapítóval együtt adva), és a stressz-ulcus kivédése céljából feltétlenül szükség van savcsökkentők adására. A nyálkahártya bevonó készítmények ártalmatlanabbak, így azokat széles körben tudjuk alkalmazni. A savcsökkentő gyógyszerek adását pedig próbáljuk a klinikai gyakorlatban a legrövidebb időre szorítani (nagy-adagú szteroid kezelés alatt). A gyermek hemato-onkológiai gyakorlatban a *Clostridium difficile* fertőzések szerencsére sokkal ritkábban fordulnak elő, mint az idős betegek körében (10-20 % versus 30-60 %). Első vonalban a legtöbb gyermekgyógyászati protokoll a H2RA-kat javasolja, és mi is ezeket használjuk rutinszerűen. Amennyiben a gyermeknek ennek ellenére (és kiegészítő bevonószerek adása mellett is) gyomorpanaszai vannak, akkor váltunk átmenetileg PPI-ra.

4. A human ABCG 2G polimorfizmusai közül a 421C>A polimorfizmusról Kurose et al., 2012. összefoglaló közleményét idézi, amennyiben ez a polimorfizmus egyes daganatos betegségek túlélésében és bizonyos betegségek kialakulására való hajlamában is szerepet játszik (köszvény, vesesejtek rák, diffúz nagy B-sejtes lymphoma). A fenti idézet alapját Hu LL és mtsai Carcinogenesis című lapban publikált munkája képezi (BCRP gene polymorphisms are associated with susceptibility and survival of DLBCL, 2007, 28: 1740-4). Ismert, hogy a CD-20 ellenes monoklonális antitest alkalmazása a DLBCL-ben szenvedő betegek életkilátását nagymértékben megnövelte és a DLBCL egyes, genetikailag különböző alcsoportjai közti különbséget prognózis szempontjából nagymértékben tompította. Ismer-e olyan adatot, ami a fenti ABCG-2 gén hatását, az ún. rituximab érában, tehát a modern kezelési lehetőségek birtokában újravizsgálta volna?

Válasz:

Elnézést kérek, hogy rossz idézetet tüntettem fel az ABCG2 vonatkozásában, valóban Hu és munkatársai munkája vonatkozik az adott kifejezéshez.

A kérdés második felét illetően, nemrégiben jelent meg egy tanulmány, mely azt találta, hogy a GG genotípus az ABCG2 rs2231137 polimorfizmusánál és szintén a GG genotípus and NCF4 rs1883112 polimorfizmusánál rosszabb prognózissal jár DLBCL-ben, főleg idősebb betegekben és férfiakban (rituximabot is tartalmazó kezelés mellett). Továbbá, a CD20 rs2070770 CC és a RAC2 rs13058338 AT genotípusa összefüggésbe volt hozható a kemoterápia által kiváltott toxicitással. Elképzelhető tehát, hogy a kezelések megtervezésében bizonyos SNP-nek, vagy SNP csoportoknak a jövőben szerepe lehet (Liu D et al : ABCG2 and NCF4 polymorphisms are associated with clinical outcomes in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP. Oncotarget. 2017 Apr 6;8(35):58292-58303. doi: 10.18632/oncotarget.16869.).

Egy másik munkában azt találták, hogy az interleukin 10 gén (IL10) rs1800871 TT és rs1800872 AA genotípusa, vagy az IL10 non-CCA haplotípusa esetén a rituximab tartalmú kemoterápia hatékonyabb (Liu D et al: Polymorphisms in cytokine genes as prognostic markers in diffuse large B cell lymphoma patients treated with (R)-CHOP.

Ann Hematol. 2017 Feb;96(2):227-235. doi: 10.1007/s00277-016-2857-x. Epub 2016 Nov 7.).

Egy összefoglaló közleményben számos olyan gént írnak le (Falduto et al: How gene polymorphisms can influence clinical response and toxicity following R-CHOP therapy in patients with diffuse large B cell lymphoma. Blood, 2017), melyek egyes polimorfizmusai vagy a terápia hatékonyságával, vagy az R-CHOP kezelés

toxicitásával voltak összefüggésbe hozhatók (pl: *CD20*, *FcGamma*, *ABCC2*, *GSTA1*, *TNF-alfa*, *p53*, ill. *NCF4*, *CYBA*, *ABCG2*, *GSTM1*).

Az bizonyosnak látszik, hogy 1-1 SNP szerepe erősen kérdéses a klinikai vélemények megformálásához, de bizonyos kapcsolt genetikai eltérések meghatározhatnak kockázati csoportokat.

5. Megállapítja, hogy a 7-OH-MTX szint mérés fontos kiegészítője lehetne a klinikai gyakorlatnak, hiszen pl. a nephrotoxicitást valószínűleg pontosabban jelzi, mint a szérum MTX szint. Hogyan látja ezen módszer bevezetésének lehetőségét a mindennapi klinikai gyakorlatban?

Válasz:

A 7-OH-MTX szintmérés viszonylag bonyolult technikát, sok időt és pénzt igényel (HPLC). Tekintettel, arra, hogy a lényegesen egyszerűbb és olcsóbb MTX szintmérés gyorsan és jól kivitelezhető a klinikai gyakorlatban, a 7-OH-MTX szintmérések általánossá tétele nem nagyon valószínű és nehezen kivitelezhető. Azon betegek részére kellene elérhetővé tenni, akik különösen nagy adagokat kapnak, ill. már kialakult korábban valamilyen súlyos (pl. vese-) toxicitás.

6. A dexrazoxan alkalmazásával saját klinikai tapasztalata és publikációja van. Ezt követően az EMA visszavonta a szert a gyermekek kezeléséből. Ennek kapcsán kérdezem, hogy az általa vizsgált gyerekcsoport hosszú túlélői közt találtak-e késői daganatot.

Válasz:

A mi általunk vizsgált és követett, nem túl nagy, betegcsoportban nem észleltünk egyelőre második malignitást illetve szekunder AML-t/MDS-t. Az EMA néhány szórványosan előfordult szekunder myeloid leukémia alapján vonta vissza – gyermekkorban – a dexrazoxan törzskönyvét. Mi sajnálattal vettük ezt tudomásul, mert bizonyítottan kevesebb késői kardiotoxicitás fordult elő a gyógyszer alkalmazása mellett. A daganatos betegek túlélésében sem találtak különbséget (pl. Schloemer NJ: Administration of Dexrazoxane Improves Cardiac Indices in Children and Young Adults With Acute Myeloid Leukemia (AML) While Maintaining Survival Outcomes. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2017;39: e254-258), pusztán a késői MDS/AML előfordulásában véltek nagyobb gyakoriságot felfedezni. Nálunk ilyen eset nem fordult elő.

Egy azóta megjelent nagy betegszámot elemző vizsgálatban (több mint 15.000 gyermek adatai alapján) a dexrazoxan alkalmazása mellett (n=1046) igen alacsony második malignitás rizikót találtak (0,21 %), míg dexrazoxan nélkül 0,55 % volt a második malignitás előfordulása viszonylag rövid (néhány éves) követés mellett (Seif AE et al: Dexrazoxane exposure and risk of secondary acute myeloid leukemia in pediatric oncology patients. *Pediatr Blood Cancer*, 2015). Vagyis nem volt bizonyítható

a szekunder AML fokozottabb előfordulása. Hosszabb követési idő kell viszont a végleges következtetések levonásához, hiszen a kardiotoxicitás is sokszor évtizedek múlva jelentkezik, és a második tumorok előfordulási gyakorisága is nő az idő előre haladtával.

7. Megállapítja (163. oldal), hogy Ferrari és mtsai 2014. összefüggést találtak a statinok mellékhatásai (creatin-kinase emelkedés, és bizonyos membrán transzporterek és az *SLCO1B1* genetikai variánsai közt). A jelölt és mtsai által is vizsgált 2 gén SNP-i pedig szerepet játszanak CML-ben a TKI-ra (imatinib) adott terápiás válaszban (Au et al. 2014.). Az imatinib kezelésnek is lehetséges mellékhatása a creatin-kinase szint emelkedése (Gordon JK et al, Elevations of creatine kinase in patients treated with imatinib mesylate (Gleevec) *Leuk Res* 2010, 34:827-9). Kérdésem, hogy ismer-e olyan munkát, amely CML-es betegekben a membrán transzporterek és a creatin-kináz szint kóros növekedése közti lehetséges összefüggést vizsgálná?

Válasz:

A kérdésre pontos válasz, a jelenleg rendelkezésre álló irodalmi adatok alapján nem adható. Elméletileg természetesen lehet összefüggés az *SLCO1B1* genetikai variánsai és a kezelés során jelentkező mellékhatások között. Egyelőre csak arra vonatkozólag van adat, hogy az imatinibre adott terápiás válasz mutathat asszociációt egyes SNP-vel, CML-ben. A sztatínok rhabdomyolízist okozó hatása és bizonyos membrántranszporterek genetikai variánsai között publikáltak kapcsolatot. Az *SLCOB1* T521C polimorfizmusa és a sztatínok által okozott myopathia között írtak le összefüggést: a C allél megléte esetén fokozott volt a CK emelkedés (meta-analízis, 9 study, 1360 beteg) (Hou Q et al: Association Between *SLCO1B1* Gene T521C Polymorphism and Statin-Related Myopathy Risk: A Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Medicine* 2015, 94: e1268-76). Elméletileg tehát, ugyanilyen összefüggés lehetne a CML imatinib kezelése során is. Ilyen konkrét vizsgálat és közlés azonban eddig nem történt.

8. Az ALLIC 2009 protokoll megvalósításában és vezetésében betöltött magyar szerep valamennyiünket büszkeséggel kell, hogy eltöltsön. Kérdésem, hogy interim munkamegbeszélés formájában körvonalazódott-e már a methotrexat kezelés optimális adagjára vonatkozó megfigyelés.

Válasz:

A tanulmányba (ALLIC2009) a beválogatás ugyan lezárult 2018. március 31-én, vagyis az ezt követően regisztrált betegeket már nem randomizáljuk (a második randomizáció a közepes rizikójú betegekben 2 g/m² vagy 5 g/m² MTX adag 24 órában). A végleges

elemzés még nem készült el, a követési idő is rövid. Egyelőre nem látszik különbség a két csoport között, de a végleges következtetések levonására még várni kell.

Jelenleg pre-B-sejtes ALL-ben a korábbi 5 g/m^2 helyett a 2 g/m^2 a standard MTX adag gyermekkori. A T-sejtes folyamatokban és HR betegekben pedig 5 g/m^2 az általánosan használt adag (korábban voltak protokollok 1 és 3 g/m^2 adagokkal is...).

Tisztelettel kérem Professzor Asszonyt válaszaim elfogadására!

Dr. Kovács Gábor
egyetemi docens

Budapest, 2018.05.21.